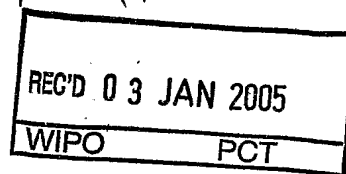


**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



PCT/EP200 4/01 144 78

EP04 114478



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2004 A 000235.**



Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

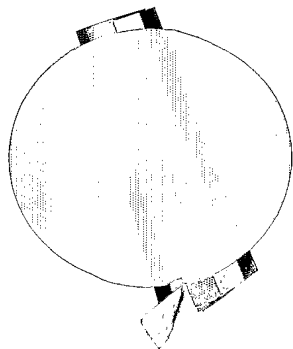
Inoltre istanza di correzione (pag.6) depositata presso CCIAA di
Milano in data 19.02.2004, prot. n. MI-V 000580.

Roma, li.....

IL FUNZIONARIO

18 NOV. 2004

~~Giampietro Carlotto~~
Giampietro Carlotto



MODULO A (1/2)

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

MI 2004 A 0 0 0 2 3 5

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N°

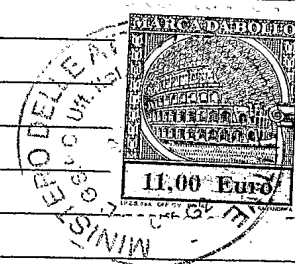


A. RICHIEDENTE/I

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	THERAPICON SRL		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3 08071680154
INDIRIZZO COMPLETO	A4	VIA MALACHIA MARCHESI DE TADDEI 21 20146 MILANO MI		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4			
B. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO	B0	D	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)	
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1	THERAPICON SRL		
INDIRIZZO	B2	VIA MALACHIA MARCHESI DE TADDEI 21 20146 MILANO MI		
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B3	20146 MILANO MI		
C. TITOLO	C1	"PREPARAZIONE FARMACEUTICA PER IL CAVO ORALE"		

D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)

COGNOME E NOME	D1	VERONESI PAOLO ALBERTO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	



E. CLASSE PROPOSTA

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E1	E2	E3	E4	E5

F. PRIORITA'

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI	G1				
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	THERAPICON S.r.l. <i>[Signature]</i>				

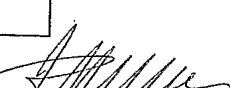
MODULO A (2/2)

I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

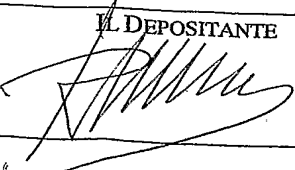
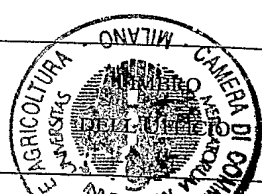
LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1
DENOMINAZIONE STUDIO	I2
INDIRIZZO	I3
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1

M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. ALL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ. (OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)	2		27
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE, 2 ESEMPLARI)			
DESIGNAZIONE D'INVENTORE			
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO			
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE			
	(SI/NO)		
LETTERA D'INCARICO			
PROCURA GENERALE			
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE			
	(LIRE/EURO)	IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE	
ATTESTATI DI VERSAMENTO	291,80	DUECENTONOVANTUNO/80 EURO=====	
FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI) DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	A	D	F
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)	SI		
	NO		
DATA DI COMPILAZIONE			
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I			

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	MI 2004 A 0 0 0 2 3 5		
C.C.I.A.A. DI	MILANO		
IN DATA	13 FEB. 2004	, IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME	
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.	00	FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.	
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE			
IL DEPOSITANTE			
			
	L'UFFICIALE ROGANTE CORTONESI MAURIZIO		

PROSPETTO MODULO A
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

NUMERO DI DOMANDA: MI 2004 A 0 0 0 2 3 5	DATA DI DEPOSITO: 13 FEB. 2004
A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO THERAPICON SRL VIA MALACHIA MARCHESE DE TADDEI 21 20146 MILANO MI ITALIA	
C. TITOLO "PREPARAZIONE FARMACEUTICA PER IL CAVO ORALE"	

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E. CLASSE PROPOSTA				
O. RIASSUNTO				

L'invenzione riguarda una preparazione farmaceutica per il cavo orale costituita da una soluzione acquosa, tamponata ad un pH fisiologico, dotata di attività antiinfiammatoria ed analgesica, particolarmente adatta per nebulizzazioni nel cavo orale per mezzo di idonea pompa dosata;

P. DISEGNO PRINCIPALE



FIRMA DEL/DEI
RICHIEDENTE/I

THERAPICON S.r.l.

[Handwritten signature]

componenti flogistica e dolorifica. Non essendo quindi possibile combattere individualmente con una specifica terapia mirata ciascuna di queste diverse cause, l'unica strategia medico-terapeutica possibile é quella di eliminare nel modo più efficace i fastidiosi sintomi di questi disturbi, contrastando in primo luogo l'infiammazione, ovvero lo stato congestizio di gola, bocca e gengive, ma allo stesso tempo anche di lenire od eliminare la fastidiosa componente dolorosa.

I prodotti utili per trattare questo complesso quadro patologico, che sono al momento disponibili sul mercato, si possono in grandi linee suddividere in due categorie.

Una prima costituita da una serie di prodotti a base di sostanze od estratti naturali come propoli, miscele di miele e rosa canina, eugenolo ed altre ancora. La seconda categoria invece riguarda preparazioni medicinali contenenti uno o più principi attivi farmaceutici, che oltre all'efficacia devono anche associare un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità. Infatti queste preparazioni medicinali sono in genere classificate dalle autorità sanitarie Europee come "prodotti da automedicazione", che il paziente quindi può richiedere di propria iniziativa o dietro consiglio del medico, del farmacista, o di qualche altro operatore sanitario o a seguito di messaggi pubblicitari.

Questi prodotti farmaceutici, anche se sono preventivamente approvati come medicinali dalle autorità regolatorie della salute (contenendo appunto uno o più principi attivi) e quindi spesso

distribuiti solo in farmacia (la legislazione specifica però può variare da stato a stato), possono invece essere liberamente venduti direttamente al paziente che ne faccia richiesta, senza la necessità di presentare una prescrizione medica. Da qui le definizioni alternative di questi medicinali che vengono definiti anche "prodotto di libera vendita" oppure "prodotto da banco".

Tutto ciò doverosamente premesso, un prodotto medicinale per automedicazione da utilizzare come antiinfiammatorio ed analgesico da nebulizzare sulla bocca, gola e gengive, deve necessariamente possedere alcuni requisiti ideali, fra i quali:

- (a) una soddisfacente attività antiinfiammatoria ed analgesica, sia per diminuire la congestione che per lenire la componente dolorosa associata; il principio attivo deve inoltre essere disciolto nella soluzione in modo omogeneo per essere nebulizzato in modo uniforme nel cavo orale;
- (b) la soluzione deve essere farmaceuticamente stabile e quindi gli ingredienti attivi ed ausiliari non devono reagire fra loro;
- (c) la soluzione deve essere biologicamente accettabile per la mucosa orale, e quindi né troppo acida per non intaccare la dentina né eccessivamente basica per non aumentare lo stato irritativo;
- (d) esercitare una blanda azione disinfettante per proteggere la bucco-faringe da eventuali aggressioni batteriche e virali;
- (e) avere un'azione conservante per proteggere la soluzione dalla contaminazione e proliferazione batterica durante la


preparazione ed il successivo uso;

(f) essere organoletticamente accettabile in quanto destinata ad un organo particolarmente delicato e sensibile a sapori ed odori non gradevoli.

Pertanto a soluzione acquosa ideale deve rimanere stabile per un certo periodo di tempo, limpida e trasparente, senza precipitati né contaminanti. Occorrerà quindi evitare certe incompatibilità, come quelle di usare i parabenici con un pH superiore a 8.0, di inserire nella composizione una sostanza inorganica molto reattiva, come ad esempio il potassio bicarbonato, di usare l'acido edetico e certi suoi sali in quanto intaccano il calcio della dentina ("Handbook of Pharmaceutical Excipients", 4th edition, 2003, American Pharmaceutical Association, pagina 226, paragrafo 14.Safety), di usare coloranti instabili per evitare la perdita di colore durante l'invecchiamento e così via.

Al momento non é disponibile alcuna composizione farmaceutica in grado di riunire tutte le caratteristiche ideali dianzi elencate. Infatti le formulazioni reperibili in letteratura oppure già presenti sul mercato (si omettono volutamente i marchi per non dare adito ad una qualsiasi ingiusta accusa di integrare la fattispecie di concorrenza sleale) sono privi della maggior parte delle proprietà dianzi elencate.

Gli antiinfiammatori non steroidei di nuova generazione, come ad esempio gli inibitori COX-2 (celecoxib, rofecoxib ed altri) non




sono utilizzabili per via topica per il loro meccanismo di azione. Altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) di prima generazione non sono invece utilizzabili per l'alta concentrazione richiesta (ibuprofene, acido tiaprofenico), oppure per la loro nota instabilità in acqua (acido acetilsalicilico), oppure ancora per loro scarsa solubilità (piroxicam, tenoxicam). Altri invece presentano una nota capacità sensibilizzante (diflunisal, zomepirac) che ne sconsiglia il loro uso topico.

Dei rimanenti principi attivi, alcuni (naprossene ed etodolac) presentano poi una prevalente attività antiinfiammatoria ed una insufficiente attività analgesica, mentre all'opposto altri di questi presentano una prevalente attività analgesica (ketorolac) ed una scarsa attività antiinfiammatoria. Alcuni prodotti già presenti sul mercato presentano a volte un pH superiore a 8.0, quindi non fisiologicamente compatibile con la mucosa, oltre che a provocare dannosi dismicrobismi della flora saprofita del cavo orale. Il pH fisiologico della bocca é infatti compreso tra 6.7 e 7.5.

Dato che nessuna composizione farmaceutica descritta in letteratura o disponibile in commercio é in grado di soddisfare i requisiti dianzi elencati, vi é quindi la necessità impellente di colmare questo vuoto con una preparazione farmaceutica, che riunisca le caratteristiche dianzi elencate.

Ora, dopo vari studi e prove sperimentali, é stato sorprendentemente trovata una preparazione farmaceutica





costituita da una soluzione acquosa che riunisce le suddette caratteristiche, in quanto contiene :

- (a) un farmaco antiinfiammatorio non steroideo (FANS) con attività analgesica;
- (b) una ammina organica tamponante, biologicamente compatibile;
- (c) un pH tamponato compreso tra 6.5 e 8.0, di preferenza tra 7.0 e 7.5.
- (d) acqua di qualità farmaceutica


La soluzione così tamponata può inoltre contenere :

- (e) un blando disinfettante
- (f) uno o più conservanti
- (g) altri ingredienti ausiliari.

L'invenzione riguarda quindi anche la forma farmaceutica a base della soluzione dianzi definita. Tale soluzione può essere inoltre distribuita in un contenitore con volume variabile da 10 a 100 ml.

L'invenzione riguarda quindi anche l'intera confezione della soluzione dianzi definita, che é costituito da un contenitore, che racchiude la soluzione tamponata, provvisto di una pompa dosatrice e di idoneo erogatore per la nebulizzazione della soluzione direttamente nella cavità orale.

L'invenzione riguarda anche un procedimento per la preparazione della soluzione, così come dianzi definita, la sua suddivisione nel confezionamento finale pronto per la distribuzione, la vendita e



l'utilizzo da parte del paziente, che includa in sequenza le seguenti operazioni :

- (1) dissoluzione di uno o più conservanti in oltre il 50 % del totale dell'acqua necessaria, in precedenza portata a circa 80° C, e successivo raffreddamento della soluzione a t° ambiente, circa 25° C;
- (2) dissoluzione del FANS selezionato in acqua o meglio in una miscela in parti uguali di acqua/alcol etilico, con immediato tamponamento con l'ammina organica selezionata fino al pH prescritto;
- (3) aggiungere alla miscela (1) gli altri ingredienti;
- (4) versare in modo graduale nella soluzione (3) la soluzione (2) e mescolare adeguatamente;
- (5) portare a volume (o a peso) con acqua e, se necessario, tamponare nuovamente il pH al valore prescritto con l'ammina organica;
- (6) la soluzione tamponata viene ripartita nel contenitore, che viene sigillato con la pompa dosatrice; sulla pompa viene installato l'apposito erogatore ed il sistema viene quindi confezionato nell'astuccio con il foglietto per il paziente.

L'invenzione viene quindi illustrata con maggiore dovizia di dettagli nella descrizione che segue.

Il primo obiettivo dell'invenzione é pertanto di mettere a disposizione una preparazione farmaceutica costituita da una

soluzione acquosa che contiene :

(A) un farmaco antiinfiammatorio non steroideo (FANS) in adeguata quantità nella dose unitaria per esercitare una bilanciata attività antiinfiammatoria ed analgesica.

I risultati migliori sono stati ottenuti quando i FANS selezionati per questo scopo sono flurbiprofene e diclofenac. In particolare il primo presenta un elevato indice terapeutico. Il FANS selezionato viene utilizzato da solo nella soluzione ad una concentrazione variabile entro la quale é stata anche determinata la concentrazione ottimale per il tipo di indicazione; come é indicato nella seguente Tabella 1 :

Tabella 1

FANS	Concentrazione minima in mg/ml (% p/v)	Concentrazione massima in mg/ml (% p/v)	Concentrazione ottimale in mg/ml (% p/v)
Flurbiprofene	1,5 (0,15 %)	8,0 (0,8 %)	2,5 (0,25 %)
Diclofenac	0,5 (0,05 %)	1,5 (0,15 %)	0,74 (0,074 %)

(B) una ammina organica con spiccata proprietà tamponante e biologicamente compatibile, presente da sola oppure come miscela, con il gruppo amminico tamponante libero o parzialmente sostituito, utilizzata in una adeguata quantità

AM


per mantenere il pH della soluzione entro un determinato intervallo, vicino a quello fisiologico del cavo orale. I risultati più sorprendenti si sono ottenuti quando l'ammina organica tamponante prescelta é costituita da D-glucamina, meglumina, oppure trometamolo (tris buffer). In particolare la meglumina, presentando un gruppo amminico monosostituito da un metile e quindi con un effetto meno tamponante, come descritto anche in letteratura (Merck Index 13th Ed. / meglumina 1.0 % = pH 10.5 e trometamolo 0.1 % = pH 10.1), risulta più maneggevole per ottenere il pH desiderato. Anche il trometamolo é d'altra parte molto consigliabile, essendo definito nei classici e più qualificati testi di chimico-farmaceutica come l'unica "ammina non tossica" che funziona come un "tampone biologico".

L'effetto tamponante desiderato si ottiene in genere ad una concentrazione variabile, indicata per ciascuna ammina organica tamponante, nella seguente Tabella 2.

Tabella 2

Sostanza tamponante	Concentrazione minima in mg/ml (% p/v)	Concentrazione massima in mg/ml (% p/v)
Glucamina	0,35 (0,035 %)	1,12 (0,112 %)





Meglumina	0,40 (0,04 %)	2,4 (0,24 %)
Trometamolo (tris buffer)	0,10 (0,01 %)	0,75 (0,075 %)

- (C) il pH della soluzione sia in un intervallo compreso tra 6.5 e 8.0, di preferenza tra 7.0 e 7.5.

Questo valore di pH é quindi ottenuto tamponando la quantità prescritta del FANS prescelto con l'ammina organica tamponante (mono o bisostituita) nella necessaria quantità per ottenere un pH biocompatibile il più vicino possibile a quello fisiologico della bocca, che é compreso tra 6.7 e 7.5. Questo intervallo di pH é inoltre particolarmente idoneo per evitare di alterare l'equilibrio fisiologico della flora batterica saprofita del cavo orale.

- (D) acqua di qualità farmaceutica, come quella depurata oppure bidistillata, di qualità così come definita nelle più comuni farmacopee.

Il secondo obiettivo della preparazione farmaceutica dell'invenzione é di mettere a disposizione una soluzione tamponata che presenti ulteriori miglioramenti di carattere farmaceutico, tecnico ed organolettico.

Pertanto, qualora emerga la necessità oggettiva di disporre di una soluzione tamponata che sia anche idonea a combattere una patologia infettiva superficiale, sostenuta da infezioni

batteriche o virali, vi é la necessità oggettiva di aggiungere anche :

(E) un blando disinfettante di superficie, biologicamente e farmaceuticamente compatibile con l'uso topico, selezionato fra quelli di consolidato uso per analoghe indicazioni ed applicazioni locali, nella quantità già ben nota agli esperti del settore. Inoltre tale sostanza deve essere chimicamente compatibile con il resto degli ingredienti della soluzione e con il sistema di erogazione utilizzato. Il disinfettante tipicamente selezionato é costituito da cetilpiridinio cloruro oppure da acido glicirrizico o dal suo sale ammonico oppure bipotassico, di cui sono già ampiamente descritte in letteratura le proprietà antibatteriche ed antivirali. La sostanza disinfettante é presente da sola nella soluzione, in quantità adeguata per esercitare una specifica azione antibatterica ed antivirale. Di preferenza poi l'acido glicirrizico, oppure il suo sale ammonico o bipotassico, presenta inoltre un gradevole sapore dolce circa 50 volte più potente del saccarosio.


Il disinfettante blando selezionato viene utilizzato da solo nella soluzione tamponata in quantità variabile entro un intervallo, entro il quale é stata anche determinata la concentrazione ottimale, come indicato nella seguente Tabella 3 :

Tabella 3

Disinfettante blando	Concentrazione minima in mg/ml (% p/v)	Concentrazione massima in mg/ml (% p/v)	Concentrazione ottimale in mg/ml (% p/v)
Cetilpiridinio cloruro	1,0 (0,01 %)	6,0 (0,6 %)	5,0 (0,5 %)
Acido glicirri- zico o suo sale	0,8 (0,08 %)	1,2 (0,12 %)	1,0 (0,1 %)

Inoltre la soluzione tamponata dell'invenzione viene in genere confezionata per la conservazione, la distribuzione ed il successivo utilizzo in un contenitore multidose, munito di idonea pompa a pressione dosatrice, che consente di nebulizzare la soluzione in modo uniforme su gola, bocca e gengive. In questo caso vi é però l'oggettivo pericolo che l'entrata nel contenitore di aria esterna contaminata, richiamata dalla depressione interna conseguente al ripetuto uso della pompa, provochi la contaminazione accidentale o la proliferazione di colonie batteriche nella soluzione stessa.

Pertanto, se non viene utilizzata una pompa più avanzata già reperibile sul mercato, anche se più costosa, che é munita di un apposito sistema filtrante, che sterilizza l'aria che entra nel contenitore per compensare la depressione interna, é necessario che la soluzione tamponata contenga anche :




(F) una sostanza conservante, oppure una miscela delle stesse, selezionata fra quelle di consolidato uso e nella quantità già ben nota agli esperti del settore, per ottenere un adeguato controllo microbiologico della soluzione, che sia inoltre compatibile con la via di somministrazione topica ed anche dal punto di vista chimico con il resto degli ingredienti della soluzione, nonché con i componenti del sistema multidose utilizzato. I tipici conservanti selezionati sono costituiti dai classici parabenici, come il metile p.-idrossibenzoato oppure il propile p.-idrossibenzoato, ciascuno da solo oppure in associazione, ma in particolare anche dall'edetato calcico bisodico (non quindi dal semplice sale bisodico, che può invece intaccare il calcio dello smalto dei denti), oppure per ultimo dal benzoato di sodio.

Il conservante selezionato viene utilizzato nella soluzione tamponata alla concentrazione utile per prevenire la contaminazione e proliferazione batterica, come viene indicato nella seguente Tabella 4 :

Tabella 4

Sostanza conservante	Concentrazione minima in mg/ml (% p/v)	Concentrazione massima in mg/ml (% p/v)
metile p.-idrossibenzoato	0,25 (0,025 %)	1,15 (0,115 %)





propile	0,03	0,15
p.-idrossibenzoato	(0,003 %)	(0,015 %)
edetato	0,1	1,0
calcico bisodico	(0,01 %)	(0,1 %)
benzoato di sodio	0,2	5,0
	(0,02 %)	(0,5 %)

Per ultimo, per migliorare le caratteristiche tecnico-farmaceutiche ed organolettiche finali della soluzione tamponata - tenuto anche nel dovuto conto che il sapore é un aspetto non trascurabile per un prodotto destinato alla nebulizzazione nella cavità orale - é necessario che la preparazione farmaceutica dell'invenzione sia migliorata dal punto di vista tecnico ed organolettico con l'aggiunta di altri ingredienti ausiliari, come di seguito indicato.

(G) Il tipo, la qualità e la concentrazione di ciascun singolo ingrediente ausiliare varia caso per caso in relazione alla soluzione tamponata di partenza ed alle caratteristiche finali della preparazione che si desidera ottenere.

Per quanto riguarda poi la qualità del singolo ingrediente ausiliare, certamente un tecnico esperto é in grado di scegliere quello che presenta le specifiche qualitative conformi ad una qualsiasi monografia ufficiale pubblicata su in una delle principali farmacopee (Eur. Ph., USP, JP, FU, BP). In mancanza di specifica monografia, il tecnico esperto


potrà selezionare l'ingrediente ausiliare con specifiche il più aderenti possibile a quelle indicate nelle pubblicazioni specializzate, quali ad esempio "Remington : The Science and Practice of Pharmacy", 20th Edition, Editor A.R. Gennaro et al., University of the Sciences in Philadelphia College oppure "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 4th Edition, 2003, American Pharmaceutical Association.

Solo a titolo indicativo, negli esempi che seguono vengono riportati gli ingredienti ausiliari specifici e le relative concentrazioni ottimali per ciascuna soluzione tamponata illustrata negli esempi stessi.

La selezione degli ingredienti ausiliari preferiti e così pure la loro concentrazione non sono quindi vincolanti per ciascuna soluzione tamponata e non limitano l'invenzione stessa, potendo ciascuno di essi essere idoneamente sostituito con altro analogo ottenendo comunque un risultato nell'insieme paragonabile a quello dell'invenzione stessa.

Tuttavia nel loro insieme quali-quantitativo, così come riportato negli esempi, rappresentano il risultato di faticose ottimizzazioni non realizzate casualmente, ma che sono anche il risultato di una attività inventiva. Di seguito vengono riportati gli ingredienti ausiliari preferiti per gli esempi successivi :

- glicerina (agente di viscosità)
- sorbitolo (dolcificante)

- 
- alcol etilico (fluidificante)
 - olio di ricino-40-poliossietilenato (addensante)
 - sodio saccarinato, acesulfame potassico (edulcoranti)
 - menta essenza, menta aroma naturale, pesca aroma naturale (essenze od aromi naturali)
 - blue patent V-E131, E-124 (coloranti)

La soluzione dell'invenzione viene preparata con la sequenza già indicata, secondo le tecniche ed i macchinari abitualmente utilizzati nel settore farmaceutico, non rappresentando comunque un aspetto né vincolante né limitativo dell'invenzione stessa. Infatti eventuali adattamenti sono comunque possibili in relazione alla formulazione specifica utilizzata, al volume complessivo del lotto da preparare, ottenendo comunque un risultato nell'insieme paragonabile a quello dell'invenzione stessa.

La soluzione viene in genere confezionata per la conservazione, distribuzione, vendita ed uso in un contenitore idoneo provvisto di pompa dosata, con relativo erogatore, in modo da potere essere facilmente nebulizzata direttamente sulla bocca, gola e gengive. In particolare la soluzione viene di preferenza confezionata in un contenitore multidose provvisto di pompa a pressione, con un erogatore installato (di vario tipo e forma) che consente di nebulizzare la soluzione in modo uniforme all'interno della cavità orale.

In genere il volume di soluzione nebulizzato per ciascuna dose

varia in relazione alla concentrazione del principio attivo, ma per le formulazioni degli esempi, il volume ideale da nebulizzare per ciascuna dose varia da 100 a 300 microlitri, essendo preferibile una nebulizzazione di 200 microlitri per ciascuna dose unitaria.

La preparazione farmaceutica dell'invenzione é utile per il trattamento topico delle patologie infiammatorie con componente dolorosa, a carico della bocca, gola e gengive e, ove fosse incluso nella composizione anche un blando disinfettante, anche per combattere la patologia spesso concomitante sostenuta dalla componente batterica o virale. La preparazione si é dimostrata pertanto utile anche per ridurre lo stato infiammatorio-congestizio e doloroso della mucosa del cavo orale.

Di seguito vengono riportati esempi di tipiche soluzioni tamponate dell'invenzione in forma tabulata per consentire un migliore apprezzamento dei singoli dettagli.

Questi esempi vengono riportati con lo scopo di meglio illustrare l'invenzione e non rappresentano pertanto in alcun modo una limitazione dell'invenzione stessa, essendo ovvio che nello spirito e nello scopo della stessa vi sono incluse anche tutte quelle altre modifiche che sono ovvie ad un tecnico della materia.



ESEMPI DA 1 A 3

INGREDIENTE	TIPO		ESEMPIO DA 1 A 3 (mg/ml)		
			1	2	3
Flurbiprofene	A	mg	2,50	2,50	2,50
Diclofenac	A	mg	- - -	- - -	- - -
Glucamina q.b. a pH (C)	B	mg	- - -	- - -	- - -
Meglumina q.b. a pH (C)	B	mg	÷ 2,10	÷ 2,15	÷ 0,70
Trometamolo q.b. a pH (C)	B	mg	- - -	- - -	÷ 0,40
pH	C		7.10	7.30	7.20
Cetilpiridinio cloruro	E	mg	- - -	- - -	- - -
Acido glicirizzico	E	mg	- - -	- - -	- - -
Metile p.-idrossibenzoato	F	mg	1,00	- - -	1,00
Propile p.-idrossibenzoato	F	mg	0,20	- - -	0,20
Edetato calcico bisodico	F	mg	- - -	0,50	- - -
Sodio benzoato	F	mg	- - -	- - -	- - -
Glicerina	G	mg	100,00	100,00	100,00
Sorbitolo	G	mg	70,00	70,00	70,00
Alcol etilico (96 %)	G	mg	100,00	100,00	100,00
Olio di ricino idrogenato-40-poliossietilenato	G	mg	24,00	24,00	24,00
Sodio saccarinato	G	mg	1,50	1,50	1,50
Acesulfame potassico	G	mg	- - -	- - -	- - -
Menta essenza	G	mg	6,00	6,00	6,00
Menta aroma naturale	G	mg	- - -	- - -	- - -
Pesca aroma naturale	G	mg	- - -	- - -	- - -
Blu patent V-E131	G	mg	- - -	0,006	- - -
Colorante E124	G	mg	- - -	- - -	- - -
Acqua depurata q.b. a ml	D	ml	1,00	1,00	1,00

- (A) = Principio attivo
 (B) = Ammina organica tamponante
 (C) = pH
 (D) = Acqua (qualità farmaceutica)
 (E) = Disinfettante
 (F) = Conservante
 (G) = Ingrediente ausiliario

Le seguenti composizioni vengono preparate come descritto nel metodo dell'Esempio successivo.

ESEMPI DA 4 A 7

INGREDIENTE	TIPO		ESEMPIO DA 4 A 7 (mg/ml)			
			4	5	6	7
Flurbiprofene	A	mg	2,50	2,50	- - -	- - -
Diclofenac	A	mg	- - -	- - -	0,74	0,74
Glucamina q.b. a pH (C)	B	mg	- - -	÷ 1,00	- - -	- - -
Meglumina q.b. a pH (C)	B	mg	÷ 2,30	- - -	÷ 0,55	- - -
Trometamolo q.b. a pH (C)	B	mg	- - -	- - -	- - -	÷ 0,16
pH	C		7,00	7,50	7,40	7,30
Cetilpiridinio cloruro	E	mg	5,00	- - -	- - -	- - -
Acido glicirrizzico	E	mg	- - -	1,00	- - -	1,00
Metile p.-idrossibenzoato	F	mg	1,00	- - -	- - -	- - -
Propile p.-idrossibenzoato	F	mg	0,20	- - -	- - -	- - -
Edetato calcico bisodico	F	mg	- - -	0,50	0,50	0,50
Sodio benzoato	F	mg	- - -	- - -	1,00	1,00
Glicerina	G	mg	100,00	100,00	- - -	- - -
Sorbitolo	G	mg	70,00	70,00	70,00	70,00
Alcol etilico (96 %)	G	mg	100,00	100,00	- - -	- - -
Olio di ricino idrogenato-40-poliossietilenato	G	mg	24,00	24,00	- - -	- - -
Sodio saccarinato	G	mg	1,50	1,50	- - -	- - -
Acesulfame potassico	G	mg	- - -	- - -	1,50	1,50
Menta essenza	G	mg	6,00	6,00	- - -	- - -
Menta aroma naturale	G	mg	- - -	- - -	10,00	12,00
Pesca aroma naturale	G	mg	- - -	- - -	10,00	12,00
Blu patent V-E131	G	mg	- - -	0,006	- - -	- - -
Colorante E124	G	mg	- - -	- - -	- - -	0,006
Acqua depurata q.b. a ml	D	ml	1,00	1,00	1,00	1,00

- (A) = Principio attivo
 (B) = Ammina organica tamponante
 (C) = pH
 (D) = Acqua (qualità farmaceutica)
 (E) = Disinfettante
 (F) = Conservante
 (G) = Ingrediente ausiliario

Le seguenti composizioni vengono preparate come descritto nel metodo dell'Esempio successivo.

Esempio 8

Preparazione di 2000 flaconi contenenti 15 ml di soluzione da nebulizzare secondo la composizione dell'Esempio 1.

Formula di produzione per 2000 flaconi contenenti 15 ml di soluzione da nebulizzare:

Ingrediente	Flacone 15 ml		Totale	
Flurbiprofene	37,50	mg	75,00	g
Meglumina q.b. a pH (C)	÷ 31,50	mg	÷ 63,00	g
pH	7.10		7.10	
Metile p.-idrossibenzoato	15,00	mg	30,00	g
Propile p.-idrossibenzoato	2,00	mg	6,00	g
Glicerina	1,50	g	3,00	Kg
Sorbitolo	1,05	g	2,10	Kg
Alcol etilico (96 %)	1,50	g	3,10	Kg
Olio di ricino idrogenato-40-poliossietilenato	360,00	mg	720,00	g
Sodio saccarinato	22,50	mg	45,00	g
Menta essenza	90,00	mg	180,00	g
Acqua depurata q.b. a ml	15,00	ml	30,00	l t

Fase 1 - Soluzione A

20 litri di acqua depurata vengono posti in un idoneo dissolutore inox e portati a circa 80° C. Sciogliere completamente 30,0 g di metile p-idrossibenzoato e 6,0 g di propile p-idrossibenzoato. Raffreddare la soluzione a temperatura ambiente (25° C).

Fase 2 - Soluzione B

3 litri di acqua e 3,0 Kg di alcol etilico 96 % vengono miscelati in un idoneo contenitore inox a circa 30° C. Aggiungere quindi 75,0 g di flurbiprofene e tamponare fino a pH 7,1 con meglumina

(circa 63 g).

Fase 3 - Soluzione C

Aggiungere alla soluzione A sotto continua agitazione gli altri ingredienti: 3,0 Kg di glicerina, 2,1 Kg di sorbitolo, 720,0 g di olio di ricino idrogenato-40-poliossietilenato, 45,0 g di sodio saccarinato e 180,0

g di menta essenza. Agitare quindi fino a completa dissoluzione.

Fase 4 - Soluzione tamponata

Portare il volume a 30 litri aggiungendo acqua depurata e controllare il pH. Se necessario, tamponare il pH al valore desiderato di 7,1 aggiungendo meglumina.

La soluzione tamponata viene quindi ripartita nei flaconi che vengono chiusi con la pompa dosatrice sulla quale é installato l'erogatore. Il sistema viene quindi confezionato in un apposito astuccio. Si ottengono quindi 1865 flaconi da 15 ml.



RIVENDICAZIONI

1. - Preparazione farmaceutica caratterizzata da una soluzione acquosa che contiene :

- (a) un farmaco antiinfiammatorio non steroideo (FANS) anche con attività analgesica;
- (b) una ammina organica tamponante, biologicamente compatibile, provvista di un gruppo amminico libero o monosostituito od una miscela delle stesse, in quantità idonea per tamponare il pH della soluzione entro l'intervallo di seguito prescritto;
- (c) un pH compreso in un intervallo tra 6.5 e 8.0;
- (d) acqua di qualità farmaceutica;

dove :

- (a) = flurbiprofene oppure diclofenac;
- (b) = D-glucamina, meglumina, trometamolo (tris buffer) oppure una miscela delle stesse.

2. - Preparazione farmaceutica di cui alla rivendicazione 1. nella quale la soluzione tamponata contiene :

- (a) - flurbiprofene in una quantità compresa tra 1,5 mg/ml e 8,0 mg/ml, di preferenza 2,5 mg/ml;
 - diclofenac in una quantità compresa tra 0,5 mg/ml e 1,5 mg/ml, di preferenza 0,74 mg/ml;
- (b) - D-glucamina in una quantità compresa tra 0,35

mg/ml e 1,12 mg/ml;

- meglumina in una quantità compresa tra 0,40 mg/ml e 2,4 mg/ml;
- trometamolo in una quantità compresa tra 0,10 mg/ml e 0,75 mg/ml;
- una miscela delle stesse ammine, in una quantità idonea per tamponare il pH della soluzione entro l'intervallo di seguito prescritto;

- (c) un pH preferibilmente compreso tra 7.0 e 7.5;
- (d) acqua di qualità depurata o bidistillata.


3. - Preparazione farmaceutica di cui a ciascuna delle precedenti rivendicazioni 1. e 2., nella quale la soluzione tamponata contiene in aggiunta i seguenti ingredienti ausiliari :

- (e) un blando disinfettante;
- (f) uno o più conservanti;

dove :

- (e) il blando disinfettante é caratterizzato per essere :
 - cetilpiridinio cloruro in una quantità compresa tra 1,0 mg/ml e 6,0 mg/ml, essendo ottimale 5,0 mg/ml;
 - acido glicirrizico o il suo sale ammonico oppure bipotassico in una quantità compresa tra 0,8 mg/ml e 1,2 mg/mg, essendo ottimale 1,0 mg/ml;

(f) il conservante é caratterizzato per essere:

- 
- metile p.-idrossibenzoato in una quantità compresa tra 0,25 mg/ml e 1,15 mg/ml;
 - propile p.-idrossibenzoato in una quantità compresa tra 0,03 mg/ml e 0,15 mg/ml;
 - edetato calcico bisodico in una quantità compresa tra 0,1 mg/ml e 1,0 mg/ml;
 - benzoato di sodio in una quantità compresa tra 0,2 mg/ml e 5,0 mg/ml;
 - una miscela degli stessi entro i limiti assegnati per ciascun conservante.

4. - Preparazione farmaceutica di cui a ciascuna delle precedenti rivendicazioni da 1. a 3., nella quale la soluzione tamponata contiene in aggiunta altri ingredienti ausiliari preferiti, fra i quali : glicerina (agente di viscosità), sorbitolo (dolcificante), alcol etilico (fluidificante), olio di ricino-40-polioossietilenato (addensante), sodio saccarinato, acesulfame potassico (edulcoranti), menta essenza, menta aroma naturale, pesca aroma naturale (essenze od aromi naturali), blue patent V-E131, E-124 (coloranti)

5. - Preparazione farmaceutica di cui alle precedenti rivendicazioni da 1. a 4., caratterizzata dalla soluzione tamponata a base di flurbiprofene, che presenta la seguente composizione quali-quantitativa definita:


[Handwritten signature]

Flurbiprofene	mg	2,50
Meglumina q.b. a pH = 7.10	mg	÷ 2,10
Metile p.-idrossibenzoato	mg	1,00
Propile p.-idrossibenzoato	mg	0,20
Glicerina	mg	100,00
Sorbitolo	mg	70,00
Alcol etilico (96 %)	mg	100,00
Olio di ricino idrogenato- 40-poliossietilenato	mg	24,00
Sodio saccarinato	mg	1,50
Menta essenza	mg	6,00
Acqua depurata q.b. a ml	ml	1,00
pH		7.10

6. - Preparazione farmaceutica di cui alle precedenti rivendicazioni da 1. a 4., caratterizzata dalla soluzione tamponata a base di diclofenac, che presenta la seguente composizione quali-quantitativa definita:

Diclofenac	mg	0,74
Meglumina q.b. a pH = 7.40	mg	÷ 0,55
Acido glicirrizzico	mg	1,00
Edetato calcico bisodico	mg	0,50
Sodio benzoato	mg	1,00





Sorbitolo	mg	70,00
Acesulfame potassico	mg	1,50
Menta aroma naturale	mg	10,00
Pesca aroma naturale	mg	10,00
Acqua depurata q.b. a ml	ml	1,00
pH		7.40

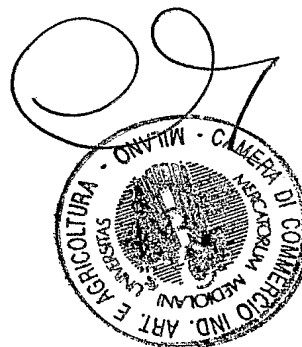
7. - Preparazione farmaceutica di cui a ciascuna delle rivendicazioni precedenti da 1. a 6. per il trattamento delle infiammazioni della zona bucco-faringea, in particolare della bocca, della gola e delle gengive.
8. - Preparazione farmaceutica di cui a ciascuna delle rivendicazioni precedenti da 1. a 6. sotto forma di collutorio da nebulizzare, con un volume erogato per ciascuna dose unitaria compreso tra 100 microlitri (0,1 ml) e 300 microlitri (0,3 ml), di preferenza di 200 microlitri (0,2 ml).
9. - Confezione di preparazione farmaceutica contenente la soluzione tamponata secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti da 1. a 8, munita di una pompa dosatrice.
- 10: - Procedimento per la preparazione della soluzione tamponata della preparazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni da 1. a 6., che consiste

nelle seguenti fasi :

- (1) dissoluzione del(dei) conservante(i) in una soluzione;
- (2) dissoluzione del FANS selezionato in acqua o miscela di acqua/alcol etilico (50/50) e tamponamento con l'ammina organica fino al valore di pH prescritto;
- (3) aggiunta alla miscela (1) degli altri ingredienti;
- (4) versare lentamente la soluzione (2) nella soluzione (3) e mescolare adeguatamente;
- (5) portare a volume (o a peso) con acqua e, se necessario, tamponare nuovamente il valore di pH prescritto con l'aggiunta di ammina organica.

Milano, 13 febbraio 2004


Paolo Alberto Veronesi
(Amministratore Unico)



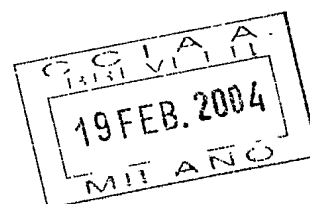
therapicon®

ALL'ON.LE MINISTERO DELL'INDUSTRIA
DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO CENTRALE BREVETTI
VIA MOLISE N. 19
00181 ROMA RM



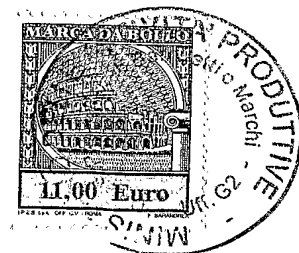
Oggetto : Domanda di brevetto n.° **MI 2004A000235** depositata
il **13 Febbraio 2004** a nome: **THERAPICON S.R.L.**

1. Con riferimento alla domanda di brevetto in oggetto, la Richiedente presenta istanza di effettuare le integrazioni e/o correzioni al testo originariamente presentato, come indicato nell'Allegato A.



2. A tale scopo la Richiedente allega :

- l'elenco delle modifiche che si chiede apportare, con le 16 postille (Allegato A);
- copia nel testo originale depositato con l'indicazione delle Postille;
- due copie integrali del brevetto che includono le pagine corrette.



THERAPICON srl - Via Malachia Marchesi de Taddei, 21 - 20146 MILANO (Italy)
Tel. (02) 48009565/433042 - Fax (02) 48195224 - E-Mail: therapic@mail3.telnetwork.it
Sede legale: Via Malachia Marchesi de Taddei, 21 - 20146 MILANO
C.F. e P. IVA IT 08071680154 - Posizione Esportatore MI003489 - Aut. Reg. Lombardia 55477
Capitale Sociale € 76.500,00 int. vers. - Trib. Milano Reg. Soc. 257021 - 6722 - 41 - C.C.I.A.A. Milano 1211384

2.

3. La Richiedente desidera fare notare che le correzioni che si chiede di effettuare non ampliano l'ambito di protezione originario contenuto nella domanda di brevetto depositata.



4. Si prega codesto Ufficio Brevetti di voler riconoscere alla Richiedente la facoltà di effettuare le suddette correzioni, in conformità all'art. 49 del D.P.R. 22 Giugno 1979 n.° 338.

Milano, 19 FEB. 2004

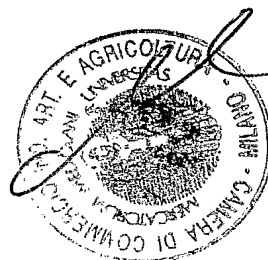
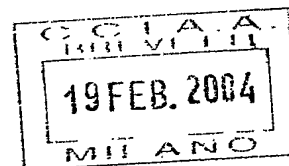
Con osservanza

THERAPICON S.r.l.

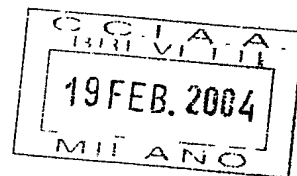
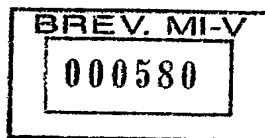
[Handwritten Signature]

Dr. Paolo Alberto Veronesi

(Amministratore Unico)



ALLEGATO A



Rettifiche alla descrizione della domanda di brevetto n.° **MI**
2004A000235 depositata il **13 Febbraio 2004** a nome:
THERAPICON S.R.L., contenute in N.° **16** postille

POSTILLA N. 1:

Pagina 15, riga 25 - Aggiungere: “, xilitolo” dopo sorbitolo.

POSTILLA N. 2:

Pagina 17, riga 13 - Aggiungere la seguente frase:

“Un altro aspetto importante dell’invenzione é l'utilizzo come dolcificante dello xilitolo il quale mostrando invece specifici effetti batteriostatici e battericidi non viene utilizzato dai microorganismi e non favorisce un aumento della placca dentaria con relativi effetti cariogeni.”

POSTILLA N. 3:

Pagina 18, riga 19 - Aggiungere dopo sorbitolo la seguente riga della tabella:

Xilitolo	G	mg	---	---	---
----------	---	----	-----	-----	-----

POSTILLA N. 4:

Pagina 19, riga 19 - Aggiungere dopo sorbitolo la seguente riga della tabella:

Xilitolo	G	mg	---	---	---	---
----------	---	----	-----	-----	-----	-----



POSTILLA N. 5:

Pagina 20, riga 1 - Aggiungere la seguente tabella con esempi:

ESEMPI DA 8 A 10

INGREDIENTE	TIPO		ESEMPIO DA 8 A 10 (mg/ml)		
			8	9	10
Flurbiprofene	A	mg	2,50	2,50	---
Diclofenac	A	mg	---	---	0,74
Glucamina q.b. a pH (C)	B	mg	---	---	---
Meglumina q.b. a pH (C)	B	mg	÷ 2,10	---	÷ 0,55
Trometamolo q.b. a pH (C)	B	mg	---	÷ 0,70	---
pH	C		7.10	7.40	7.20
Cetilpiridinio cloruro	E	mg	---	---	---
Acido glicirrizzico	E	mg	---	---	---
Metile p.-idrossibenzoato	F	mg	1,00	1,00	---
Propile p.-idrossibenzoato	F	mg	0,20	0,20	---
Edetato calcico bisodico	F	mg	---	---	0,50
Sodio benzoato	F	mg	---	---	1,00
Glicerina	G	mg	100,00	100,00	---
Sorbitolo	G	mg	---	---	---
Xilitolo	G	mg	70,00	70,00	70,00
Alcol etilico (96 %)	G	mg	100,00	100,00	---
Olio di ricino idrogenato-40-poliossietilenato	G	mg	24,00	24,00	---
Sodio saccarinato	G	mg	1,50	1,50	---
Acesulfame potassico	G	mg	---	---	1,50
Menta essenza	G	mg	6,00	6,00	---
Menta aroma naturale	G	mg	---	---	10,00
Pesca aroma naturale	G	mg	---	---	10,00
Blu patent V-E131	G	mg	---	0,006	---
Colorante E124	G	mg	---	---	---
Acqua depurata q.b. a ml	D	ml	1,00	1,00	1,00

- (A) = Principio attivo
 (B) = Ammina organica tamponante
 (C) = pH
 (D) = Acqua (qualità farmaceutica)
 (E) = Disinfettante
 (F) = Conservante
 (G) = Ingrediente ausiliario

Le seguenti composizioni vengono preparate come descritto nel metodo dell'Esempio successivo.

POSTILLA N. 6:

Pagina 20, riga 1 - Sostituire "8" con "11".

POSTILLA N. 7:

Pagina 24, riga 15 - Aggiungere: ", xilitolo" dopo sorbitolo.

POSTILLA N. 8:

Pagina 26, riga 7 - Aggiungere le seguenti rivendicazioni:

7. - Preparazione farmaceutica di cui alle precedenti rivendicazioni da 1. a 4., caratterizzata dalla soluzione tamponata a base di flurbiprofene, che presenta la seguente composizione quali-quantitativa così definita:

Flurbiprofene	mg	2,50
Meglumina q.b. a pH = 7.10	mg	÷ 2,10
Metile p.-idrossibenzoato	mg	1,00
Propile p.-idrossibenzoato	mg	0,20
Glicerina	mg	100,00
Xilitolo	mg	70,00
Alcol etilico (96 %)	mg	100,00
Olio di ricino idrogenato- 40-poliossietilenato	mg	24,00
Sodio saccarinato	mg	1,50
Menta essenza	mg	6,00
Acqua depurata q.b. a ml	ml	1,00
pH		7.10

8. - Preparazione farmaceutica di cui alle precedenti rivendicazioni da 1. a 4., caratterizzata dalla soluzione tamponata a base di diclofenac, che presenta la seguente composizione quali-quantitativa così definita:

Diclofenac	mg	0,74
Meglumina q.b. a pH = 7.20	mg	÷ 0,55
Edetato calcico bisodico	mg	0,50
Sodio benzoato	mg	1,00
Xilitolo	mg	70,00
Acesulfame potassico	mg	1,50
Menta aroma naturale	mg	10,00
Pesca aroma naturale	mg	10,00
Acqua depurata q.b. a ml	ml	1,00
pH		7.20

POSTILLA N. 9:

Pagina 26, riga 8 - Sostituire "7." con "9."

POSTILLA N. 10:

Pagina 26, riga 9 - Sostituire "6." con "8."

POSTILLA N. 11:

Pagina 26, riga 13 - Sostituire "8." con "10."

POSTILLA N. 12:

Pagina 26, riga 14 - Sostituire "6." con "8."

POSTILLA N. 13:

Pagina 26, riga 19 - Sostituire "9." con "11."

POSTILLA N. 14:

Pagina 26, riga 21 - Sostituire "8." con "10."

POSTILLA N. 15:

Pagina 26, riga 23 - Sostituire "10." con "12."

POSTILLA N. 16:

Pagina 26, riga 25 - Sostituire "6." con "8."